

**HIDROGENIONES (H^+) Y DELTA DE HIDROGENIONES (ΔH^+) PARA LA
DETECCION DE TRASTORNOS ÁCIDO - BASE**

JOSÉ LUIS ALDANA DIAZ

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
UNIDAD ESPECIALIZADA DE ANESTESIOLOGIA
BOGOTÁ D.C.
2010**

**HIDROGENIONES (H+) Y DELTA DE HIDROGENIONES (ΔH^+) PARA LA
DETECCION DE TRASTORNOS ÁCIDO - BASE**

JOSÉ LUIS ALDANA DÍAZ

Análisis Post-hoc

**Asesor:
José Francisco Valero Bernal
Médico Anestesiólogo**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
UNIDAD ESPECIALIZADA DE ANESTESIOLOGIA
BOGOTÁ D.C.
2010**

**HIDROGENIONES (H+) Y DELTA DE HIDROGENIONES (Δ H+) PARA LA
DETECCION DE TRASTORNOS ÁCIDO - BASE**

**JOSÉ LUIS ALDANA DÍAZ
597733**

**Trabajo de grado presentado para optar por el título de
Especialista en Anestesiología y Reanimación**

**DIRIGIDO POR:
JOSÉ FRANCISCO VALERO BERNAL**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
UNIDAD ESPECIALIZADA DE ANESTESIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C. 2010**

Agradecimientos

Al Dr David A. Rincón Valenzuela, Docente de la Unidad Especializada de Anestesiología de la Universidad Nacional de Colombia por la asesoría metodológica y conceptual proporcionada durante el desarrollo de todo el proyecto.

A los Dr Alonso Gómez Duque de la Unidad de Cuidado intensivo de la Clínica Palermo, Bogotá D.C. por generar las inquietudes que motivaron en desarrollo del trabajo y asesorar su desarrollo conceptual.

A Todos los Docentes de la Unidad Especializada de Anestesiología de la Universidad de Colombia y a su coordinador, el Dr. José Francisco Valero Bernal, por la ingente colaboración en el proceso de formación como especialista en Anestesiología y Reanimación.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	
1. JUSTIFICACION	14
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GENERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. MARCO REFERENCIAL	16
3.1 DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE H ⁺ EN LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS EN CONDICIONES DE NORMALIDAD Y ENFERMEDAD	16
3.1.1 Cuantificación, clasificación y definición de causalidad	17
3.2 APROXIMACIÓN DE HENDERSON Y HASSELBALCH	18
3.2.1 Bicarbonato estándar	21
3.2.2 Brecha aniónica	22
3.2.3 Base exceso	23
3.3 PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DE LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS	25
3.3.1 Determinantes de la concentración de hidrógeno	27
3.3.1.1 Dióxido de carbono	28
3.3.1.2 Electrolitos (Iones fuertes)	29
3.3.1.3 Ácidos débiles	32
3.4 MECANISMOS FISIOLÓGICOS	35
3.4.1 El riñón	35
3.4.2 Tracto gastrointestinal	36
3.4.3 Glóbulos rojos	37

3.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	37
3.6 VENTAJAS, LIMITACIONES Y ERRORES POTENCIALES DE LAS APROXIMACIONES LA FISIOLÓGÍA ÁCIDO-BASE	41
3.6.1 Ventajas de la ecuación de Henderson y Hasselbach	41
3.6.2 Desventajas de la ecuación de Henderson y Hasselbach	41
3.6.3 Errores en la ecuación de Henderson y Hasselbach	41
3.6.4 Ventajas de la aproximación de Stewart	42
3.6.5 Desventajas de la aproximación de Stewart	42
3.6.6 Errores en la aproximación de Stewart	43
4. MÉTODOS	44
4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
4.1.2 VARIABLES	44
5. RESULTADOS	47
6. DISCUSIÓN	53
7. CONCLUSIÓN	55
BIBLIOGRAFÍA	56

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1	Patrones ácido–básicos observados. Perspectiva de <i>Henderson–Hasselbach</i>	20
Tabla 2	Diagnóstico diferencial para la acidosis metabólica. Descenso de DIF	39
Tabla 3	Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica. Incremento de DIF	39
Tabla 4	Características ácido–básicas. Escenarios individuales	45
Tabla 5	Características ácido–básicas. Escenarios agrupados	46
Tabla 6	Componentes de la regresión lineal pH en función de CO₂, H⁺ en función de CO₂ y ΔH^+_R en función de CO₂	51
Tabla 7	Fórmulas para la determinación de ΔH^+_T, ΔH^+_R y ΔH^+_M	51
Tabla 9	ΔH^+_T, ΔH^+_R y ΔH^+_M calculados para escenarios agrupados	52

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1 Determinantes del pH plasmático desde la aproximación de <i>Henderson–Hasselbach</i>	20
Figura 2 Balance de carga en el plasma humano	31
Figura 3 Representación del pH en relación con la diferencia de iones fuertes	32
Figura 4 Variables independientes determinantes del estado ácido básico en las soluciones biológicas. Aproximación de Stewart	40
Figura 5. Regresión lineal de pH en función de CO ₂	49
Figura 6 Regresión lineal de H ⁺ en función de CO ₂	50
Figura 7. Regresión lineal de ΔH^+_R en función de CO ₂	50

FORMATO ÚNICO DE PRESENTACIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

TÍTULO EN ESPAÑOL:

Hidrogeniones (H^+) y Delta de hidrogeniones (ΔH^+) para la detección de trastornos acido-base: Análisis *post-hoc*

TÍTULO EN INGLÉS:

Hydrogen ions (H^+) and Delta Hydrogen ions (ΔH^+) for acid-base imbalance detection: *Post-hoc* analysis

RESÚMEN EN ESPAÑOL:

Antecedentes Los trastornos del equilibrio ácido-base son frecuentes en los pacientes críticamente enfermos. La magnitud de las alteraciones refleja la severidad de la condición clínica y se relaciona con incremento de morbilidad y mortalidad. No existe una herramienta universalmente aceptada para la detección y cuantificación de éstos trastornos.

Objetivo Validar el Delta de hidrogeniones (ΔH^+) como una herramienta para identificar y cuantificar alteraciones del equilibrio ácido-base en el escenario clínico.

Materiales y métodos Se realizó un análisis *Post-hoc* de los experimentos: *Carbon dioxide titration curve of normal man* (Brackett et al, 1965) y *Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis* (Arbus et al, 1969). Los experimentos evalúan la modificación del estado ácido-base en respuesta a pCO_2 conservando estático el componente metabólico. Se incluyeron para el análisis los datos de pCO_2 (mmHg), concentración de H^+ (nmol/L) y pH. Se realizó regresión lineal para las variables pH, H^+ y ΔH^+ en función de CO_2 y se derivó la fórmula para el cálculo de la concentración de hidrogeniones a partir de pCO_2 . Se utilizó un modelo de tres variables: Hidrogeniones totales (H_T), Hidrogeniones metabólicos (H_M) e Hidrogeniones respiratorios (H_R); donde $H_T = H_M + H_R$, para describir cuantitativamente los componentes del equilibrio ácido-base. Se obtuvo la concentración de hidrogeniones metabólicos a partir de H_T y H_R . Se exponen las concentraciones de hidrogeniones normalizadas a 0 para

ofrecer una escala comparable y se expresan como Delta de Hidrogeniones (ΔH^+).

Resultados Se incluyeron 45 escenarios para el análisis: controles (n=19), hipocapnia (n=12) e hipercapnia (n=14). La regresión lineal de H^+ en función de CO_2 presentó los siguientes componentes: Pendiente 0.75, intercepto 10, r^2 1; ΔH^+_T en función de CO_2 : Pendiente 0.75, intercepto - 30, r^2 1. El Valor de p fue < 0.01. Se establece $\Delta H_R = (pCO_2 \times 0,75) - 30$.

Conclusión Se propone el modelo de Delta de Hidrogeniones: ΔH^+_T , ΔH^+_R y ΔH^+_M para evaluar cuantitativamente los componentes del equilibrio ácido base.

RESUMEN EN INGLÉS:

Background Disorders of acid-base balance are common in critically ill patients. The magnitude of the changes reflect the severity of the clinical condition and is associated with increased morbidity and mortality. There is no universally accepted tool for the detection and quantification of these disorders.

Objectives Validate Delta Hydrogen (ΔH^+) as a tool to identify and quantify changes in the acid-base balance in the clinical setting.

Materials and methods We performed a post-hoc analysis of the experiments: Carbon dioxide titration curve of normal man (*Brackett et al*, 1965), Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis (*Arbus et al*, 1969). The experiments evaluate the modification of acid-base status in response to pCO_2 keeping static the metabolic component. Were included for data analysis pCO_2 (mmHg), concentration of H^+ (nmol/L) and pH. Linear regression was performed for the variables pH, H^+ and ΔH^+ in terms of pCO_2 and derived the formula for calculating the concentration of hydrogen ions from pCO_2 . We used a model of three variables: total hydrogen ions (H_T), metabolic hydrogen ions (H_M) and respiratory hydrogen ions (H_R), where $H_T = H_M + H_R$, to quantitatively describe the components of acid-base balance. We obtained the concentration of metabolic hydrogen ions from H_T and H_R . We normalized the Hydrogen ions concentrations to 0 to provide a comparable scale and expressed it as Delta hydrogen ions.

Results We included 45 scenarios for analysis: controls (n=19), Hypocapnia (n=12) and hypercapnia (n=14). Linear regression of H^+ in terms of pCO_2 presented the following components: Slope 0.75, intercept 10, r^2 1; ΔH^+_T in terms of pCO_2 : Slope 0.75, intercept - 30, r^2 1. The p value was < 0.01. Accordingly, $\Delta H_R = (pCO_2 \times 0,75) - 30$.

Conclusion We propose the Delta hydrogen model: ΔH^+_T , ΔH^+_R and ΔH^+_M to quantitatively assess the acid-base balance components.

DESCRIPTORES EN ESPAÑOL:

Desequilibrio ácido-básico, Iones de hidrógeno, detección

DESCRIPTORES EN INGLÉS:

Acid-Base Imbalance, Hydrogen-Ion-Concentration, Diagnosis



FIRMA DEL DIRECTOR: _____

AUTOR:

José Luis Aldana Díaz (1982)

RESUMEN

Antecedentes Los trastornos del equilibrio ácido-base son frecuentes en los pacientes críticamente enfermos. La magnitud de las alteraciones refleja la severidad de la condición clínica y se relaciona con incremento de morbilidad y mortalidad. No existe una herramienta universalmente aceptada para la detección y cuantificación de éstos trastornos.

Objetivo Validar el Delta de hidrogeniones (ΔH^+) como una herramienta para identificar y cuantificar alteraciones del equilibrio ácido-base en el escenario clínico.

Materiales y métodos Se realizó un análisis *Post-hoc* de los experimentos: *Carbon dioxide titration curve of normal man* (Brackett et al, 1965) y *Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis* (Arbus et al, 1969). Los experimentos evalúan la modificación del estado ácido-base en respuesta a pCO_2 conservando estático el componente metabólico. Se incluyeron para el análisis los datos de pCO_2 (mmHg), concentración de H^+ (nmol/L) y pH. Se realizó regresión lineal para las variables pH, H^+ y ΔH^+ en función de CO_2 y se derivó la fórmula para el cálculo de la concentración de hidrogeniones a partir de pCO_2 . Se utilizó un modelo de tres variables: Hidrogeniones totales (H_T), Hidrogeniones metabólicos (H_M) e Hidrogeniones respiratorios (H_R); donde $H_T = H_M + H_R$, para describir cuantitativamente los componentes del equilibrio ácido-base. Se obtuvo la concentración de hidrogeniones metabólicos a partir de H_T y H_R . Se exponen las concentraciones de hidrogeniones normalizadas a 0 para ofrecer una escala comparable y se expresan como Delta de Hidrogeniones (ΔH^+).

Resultados Se incluyeron 45 escenarios para el análisis: controles ($n=19$), hipocapnia ($n=12$) e hipercapnia ($n=14$). La regresión lineal de H^+ en función de CO_2 presentó los siguientes componentes: Pendiente 0.75, intercepto 10, r^2 1; ΔH_T^+ en función de CO_2 : Pendiente 0.75, intercepto - 30, r^2 1. El Valor de p fue < 0.01. Se establece $\Delta H_R = (pCO_2 \times 0,75) - 30$.

Conclusión Se propone el modelo de Delta de Hidrogeniones: ΔH^+_T , ΔH^+_R y ΔH^+_M para evaluar cuantitativamente los componentes del equilibrio ácido base.

PALABRAS CLAVE:

Desequilibrio ácido-básico, Iones de hidrógeno, detección

INTRODUCCIÓN

Las anormalidades del equilibrio ácido base son frecuentes en las unidades de cuidado intensivo y salas de cirugía en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores, cirugía prolongada o con morbilidad de base. En la mayoría de los casos representan trastornos leves y son autolimitados, sin embargo cuando son extremos o cuando se instauran de forma rápida pueden conducir a disfunción orgánica. La manifestación clínica puede encontrarse como disminución de la contractilidad miocárdica, vasoconstricción pulmonar, vasodilatación sistémica, edema cerebral, entre otras; además de incrementar la mortalidad del paciente adulto y pediátrico críticamente enfermo.

La concentración de los iones hidrógeno en la sangre y otros líquidos corporales está sujeta a una estrecha regulación. A diferencia del control sobre la concentración de otros iones, el hidrógeno es regulado en rango de concentración nanomolar versus milimolar. La justificación de tan fino control está dada por dos propiedades de los iones hidrógeno, elevada densidad de carga y extensión de su campo eléctrico; éstos, pueden influenciar diversos procesos bioquímicos, estructura y función de proteínas, disociación y movimiento iónicos, cinética y dinámica de fármacos.

Clínicamente, los cambios en la concentración de H^+ ocurren como resultado de cambios en las concentraciones de ácidos volátiles (pCO_2) y no volátiles (ácido láctico, hidróclórico, sulfúrico). Los cambios en los ácidos volátiles son referidos como respiratorios y los cambios en los ácidos no volátiles, metabólicos.

Para realizar el diagnóstico, tratamiento y prevención de los trastornos ácido-básicos es fundamental comprender su clasificación y cuantificación. La notación de pH, introducida por *Sørensen*, ha sido empleada para cuantificar el balance ácido – base. En definición es una medida logarítmica del volumen de solución requerido para contener 1 Eq de H^+ . Pese a su relevancia fisiológica y la extensa aplicación dada la facilidad para su determinación, constituye una representación sin dimensiones de la concentración de H^+ .

Recientemente se ha producido una revolución en la aproximación clínica del estado ácido- base. El análisis basado en la ecuación de *Henderson y Hasselbach*, formulada en 1916 continua siendo ampliamente empleada debido a la facilidad de su aplicación. El desarrollo del concepto de *Exceso de base* por *Sigaard – Andersen* y colaboradores en 1960 y la introducción de la *brecha aniónica* en 1970 permitió el análisis, diagnóstico y tratamiento de anomalías electrolíticas y ácido – básicas en humanos en diferentes escenarios clínicos. En los últimos 30 años se han desarrollado dos aproximaciones físico – químicas, el *Modelo de Iones fuertes*; *Stewart*, 1983 y el *Modelo simplificado de iones fuertes*; *Constable*, 1997. Estos últimos abordajes han establecido una clara diferencia conceptual con respecto a sus precedentes, define con claridad las variables dependientes e independientes que determinan la disociación del agua y finalmente la concentración de iones hidrógeno en las soluciones biológicas.

En síntesis, existen tres aproximaciones que permiten cuantificar el componente metabólico y emplean, HCO_3 en el contexto de CO_2 ; la *Base Exceso estándar* (BEs) y la *Diferencia de Iones Fuertes* (DIF). El componente respiratorio, no presenta diferencia y es clara su dependencia exclusiva de pCO_2 .

El debate sobre la utilidad de cada método es vigente, sin embargo la diferencia entre los mismos es conceptual y radica en la explicación del mecanismo que produce los trastornos metabólicos; así, los resultados del análisis de una muestra sanguínea pueden ser virtualmente idénticos, son iguales en la descripción de los trastornos, pero el mecanismo subyacente que finalmente debe conducir a una intervención terapéutica, es diferente. Lo anterior establece que los modelos pueden describir matemáticamente el balance ácido-base de forma correcta, pero debe aclararse la diferencia entre tal descripción y explicación de causalidad de los trastornos

Fuera de la discusión de la fisiopatología queda el empleo de herramientas diagnósticas que permitan diagnosticar y cuantificar los trastornos ácido-base, especialmente los trastornos metabólicos, en el escenario clínico; además de predecir desenlaces clínicos adversos, mortalidad y morbilidad. Se determinará la relación matemática entre la pCO_2 y la concentración de hidrogeniones respiratorios y se determinarán los hidrogeniones metabólicos aplicando un

modelo de tres variables: Hidrogeniones totales (H_T), Hidrogeniones respiratorios (H_R) e Hidrogeniones metabólicos (H_M); donde $H_T = H_M + H_R$, luego: $H_M = H_T - H_R$. Así pues, se proporciona una herramienta para la detección y cuantificación de alteraciones ácido-base.

1. JUSTIFICACIÓN

La determinación de la contribución relativa de los componentes respiratorio y metabólico del estado ácido-base presenta limitaciones en el escenario clínico, puesto que las variables que son analizadas para su evaluación no son expresadas en escalas comparables. Esto representa dificultades en el momento de clasificar los estados de desequilibrio y consecuentemente puede conducir a diagnósticos errados e intervenciones terapéuticas inadecuadas. Considerando la presentación universal de alteraciones del balance ácido base en el escenario del paciente críticamente enfermo, debe contarse con un recurso que permita la identificación, clasificación de las alteraciones y seguimiento en el tiempo ubicándolo en el contexto de las propiedades físico-químicas de los líquidos en los sistemas biológicos, *Aproximación de Stewart*.

2. OBJETIVOS

2.1 GENERAL

Validar el Delta de hidrogeniones (ΔH^+) como una herramienta para identificar y cuantificar alteraciones del equilibrio ácido-base en el escenario clínico.

2.2 ESPECÍFICOS

Determinar las fórmulas que permitan calcular el déficit o excedente de hidrogeniones respiratorios y metabólicos responsables del equilibrio ácido base.

Proporcionar un recurso que represente en escala comparable la contribución relativa de los componentes metabólico y respiratorio del balance ácido-base.

3. MARCO REFERENCIAL

3.1 DETERMINANTES DE LA CONCENTRACIÓN DE H^+ EN LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS EN CONDICIONES DE NORMALIDAD Y ENFERMEDAD

La concentración del ión H^+ en el plasma y otras soluciones corporales, es una variable sujeta a estricto control. El análisis de ésta regulación ha sido objeto de estudio en diferentes especies animales, encontrando gran similitud en los mecanismos que explican el equilibrio aunque hay particulares diferencias en los mecanismos reguladores, en especial entre las especies acuáticas y las terrestres.

Los cambios agudos en el pH sanguíneo inducen un fuerte efecto sobre las células, desempeño orgánico y desde luego, sistémico. Los mecanismos responsables del balance local, regional y sistémico ácido-básico, no son aún en su totalidad entendidos; y, la literatura muestra controversia a cerca de a qué abordaje acudir para explicar las reglas que rigen la causa de los trastornos, aunque hay claridad en que existe correlación matemática entre ellos; y, lo más importante para el juicio médico en su ejercicio, los métodos que son útiles clínicamente para evaluar su comportamiento en relación a condiciones mórbidas carecen del rigor de evidencia.

El empleo de diferentes variables de laboratorio para diagnosticar un desorden ácido-base es análogo al empleo de otras pruebas diagnósticas como la electrocardiografía en los eventos coronarios agudos. Al igual los cambios en el trazado no explican la causa de la isquemia, al realizar determinaciones cuantitativas de variables en relación con el estado ácido-base, no puede manifestarse que cambios en ellas que estadísticamente escapen de la normalidad representen la causa verdadera del desbalance en el equilibrio del ión H^+ . Se han asumido, por ejemplo, los cambios en la concentración de bicarbonato (HCO_3), como responsables de los estados de acidosis o alcalosis metabólicas. Esta falla en el establecimiento de la causa ha conducido al desarrollo de nociones en la fisiología ácido-base que continúan siendo debatidas y que en realidad son difíciles de demostrar o refutar.

3.1.1 Cuantificación, clasificación y definición de causalidad Desde que el químico danés *Sørensen* (1868 – 1939) introdujo la notación de pH, se ha utilizado esta escala para la cuantificación del balance ácido – base. Su vigencia, en parte, está explicada porque puede además ser determinada por técnicas colorimétricas y electrométricas. A pesar de lo anotado, el pH puede ser una variable confusa dado a la transformación no lineal de la concentración de H^+ -logaritmo de su recíproco. Se traduce esto en que el pH no es en sí mismo una concentración y puede ser usado solamente como una representación sin dimensiones de la concentración de H^+ en una solución determinada. Actualmente el pH es definido como la medida logarítmica de un volumen requerido para contener 1 mmol/ L de H^+ . En el plasma a un pH de 7.4, este volumen es aproximadamente igual a 25 millones de litros, ejemplificando aquí la afirmación de confusión.

Independiente de cómo se exprese la concentración de H^+ , bien como pH directamente o como valor nanomolar, es aceptado que los cambios en su concentración sanguínea son resultantes de cambios en la presencia de ácidos volátiles y no volátiles, dióxido de carbono y ácidos, láctico, hidróclórico, sulfúrico, entre otros, respectivamente. Desde el punto de vista clínico, se hace referencia a los cambios en las concentraciones de ácidos volátiles como respiratorios y a los cambios en los no volátiles como metabólicos.

En este momento, se disponen de tres métodos mayores para cuantificar o describir los desórdenes ácido – básicos; cada uno de ellos difiere únicamente en el componente metabólico. Esos tres métodos acuden al *Bicarbonato* (H_2CO_3), en el contexto de la Presión Parcial de Dióxido de Carbono (pCO_2), la *Base Exceso estándar* (BEs) y la *Diferencia de Iones Fuertes*. Pese al significativo debate que se presenta alrededor de la exactitud y utilidad de las aproximaciones, todas conducen a resultados virtualmente idénticos cuando son utilizadas para la cuantificación del balance ácido–base en una muestra de sangre.

Las diferencias entre los abordajes anotados son en esencia, conceptuales; finalmente, cómo cada una se enfoca para entender los mecanismos que conducen a una concentración definida de H^+ en un momento determinado.

3.2 APROXIMACIÓN DE *HENDERSON-HASSELBALCH*

Desde que *Hasselbach* adaptó la ecuación de *Henderson* para la notación del pH, se utiliza la siguiente ecuación para entender la relación entre las variables respiratorias y metabólicas ácido–básicas:

$$\text{pH} = \text{pK} \times \log[\text{HCO}_3 / (0.03 \times \text{pCO}_2)] \quad (1)$$

Esta es la conocida ecuación de *Henderson–Hasselbach* y es importante describir la relación de proporcionalidad de las variables que incluye. Un incremento en la concentración de dióxido de carbono (CO_2) resultará en un descenso del pH y un incremento compensatorio en la concentración de bicarbonato (HCO_3); en ésta circunstancia se clasificará el paciente como una acidosis respiratoria, acidosis para describir el proceso que conducirá a acidemia y respiratoria por su causa aparente.

En este punto no hay gran discusión, puesto que el ácido carbónico resulta de la reacción entre CO_2 y agua, aquí en descenso del pH es completamente esperado. En el caso que la presión parcial de CO_2 no incremente, será necesario buscar la causa del trastorno como alteración metabólica y definir algún ácido no volátil como la etiología de la acidemia.

Invirtiendo lo anteriormente expuesto resulta sencillo comprender y clasificar condiciones de alcalemia como consecuencia de alcalosis metabólica y respiratoria.

La ecuación de *Henderson–Hasselbach* resulta útil para clasificar alteraciones de acuerdo al ácido que primariamente se encuentre elevado o disminuido en términos de concentración. El efecto expresado desde la química con la relación entre la presión de CO_2 y el bicarbonato. Evaluando cuidadosamente los cambios que se presentan en éstas dos variables se pueden evidenciar algunos cambios constantes; permitiendo establecer ciertas reglas que al aplicarse conducen, desde esta perspectiva a la clasificación de alteraciones mixtas y a la separación de trastornos en cuanto a su evolución temporal, como agudos y crónicos.

Por ejemplo, una de esas reglas predice el cambio esperado de la presión de dióxido de carbono en el escenario de una acidosis metabólica:

$$pCO_2 = (1.5 \times HCO_3^-) + 8 \pm 5 \quad (2)$$

Esta regla nos cuenta que tanto debe modificarse la pCO_2 secundario a al incremento de la ventilación alveolar que acompaña a una acidosis metabólica. Si la pCO_2 no cambia o por el contrario lo hiciera mucho, se clasifica la alteración como mixta, sumando una acidosis respiratoria si el valor de pCO_2 es elevado, o una alcalosis respiratoria si se reduce excesivamente. Esta regla, al igual que otras predictivas de compensación y consecuentemente de normalidad o anormalidad, han sido trasladadas a la terminología del exceso de base estándar:

$$pCO_2 = (40 + SBE) \pm 5 \quad (3)$$

Por ejemplo, si se toma la siguiente muestra de gases sanguíneos arteriales:

$$pH = 7.31, pCO_2 = 31, HCO_3^- = 15, \text{ Base exceso (SBE)} = -9.5$$

La ecuación (2) establece que el valor esperado de $pCO_2 = (1.5 \times 15) + 8 \pm 5 = 30.5$, y en la ecuación 3 la base exceso estándar obtiene como resultado un valor idéntico. Entonces la medición de una pCO_2 de 31 es consistente con una alteración pura, acidosis metabólica.

Tabla 1 Patrones ácido–básicos observados. Perspectiva de *Henderson–Hasselbach*

Alteración	HCO ₃ (mmol/ L)	pCO ₂ (mmHg)	SBE (mmol / L)
Acidosis metabólica	< 22	= (1.5 × HCO ₃) + 8 = 40 + SBE	< - 5
Alcalosis metabólica	> 26	= (0.7 × HCO ₃) + 21 = 40 + (0.6 × SBE)	> + 5
Acidosis respiratoria aguda	= [(pCO ₂ – 40)/10] + 24	> 45	= 0
Acidosis respiratoria crónica	= [(pCO ₂ – 40)/3] + 24	> 45	= 0.4 x (pCO ₂ – 40)
Alcalosis respiratoria aguda	= [(40 – pCO ₂)/5] + 24	< 35	= 0
Alcalosis respiratoria crónica	= [(40 – pCO ₂)/2] + 24	< 35	= 0.4 x (pCO ₂ – 40)

*SBE= Base exceso estándar
PCO₂= Presión parcial de dióxido de carbono

COREY, Howard. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. Kidney International. 2003.

Figura 1 Determinantes del pH plasmático desde la aproximación de *Henderson–Hasselbach*.

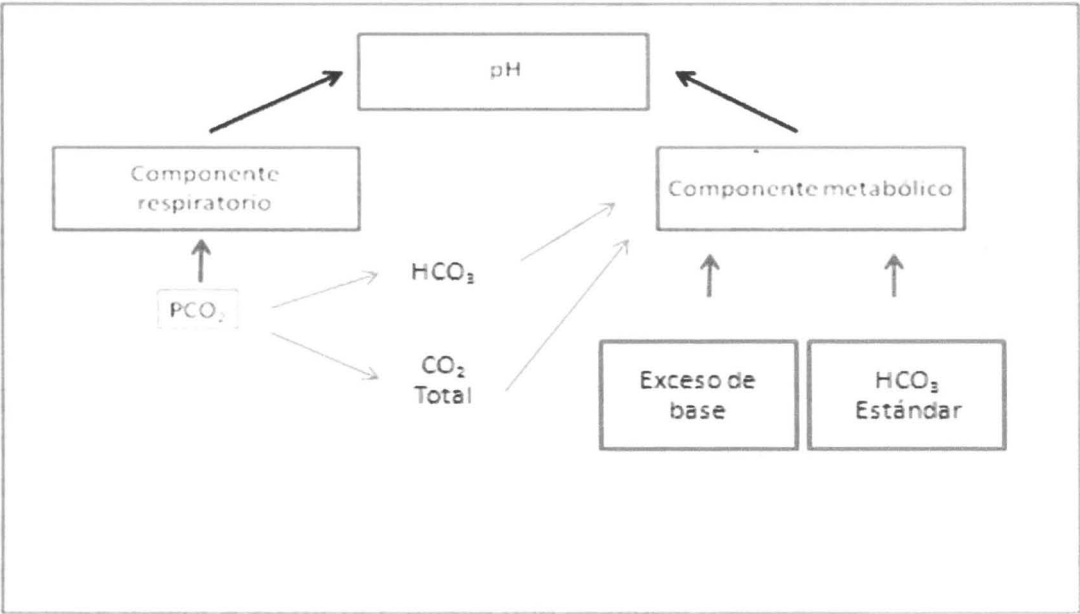


Figura 1 (Continuación)

* Solo la base exceso extracelular y el bicarbonato estándar proveen una medida independiente del componente no respiratorio del pH plasmático.

CONSTABLE, Peter. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. Veterinary Clinical Pathology. 2000.

Es también importante conocer, que no dicen las ecuaciones de *Henderson y Hasselbach*. Primero, no permiten discernir la severidad de la alteración metabólica directamente. Por ejemplo, cuando hay una acidosis respiratoria, el incremento en la $p\text{CO}_2$ cuantifica la alteración, aún cuando es mixto. Sin embargo, el componente metabólico solo ser aproximado mediante el cambio en el bicarbonato; y, segundo, la ecuación (1) no implica otros ácidos adicionales al carbónico.

La relación entre CO_2 y HCO_3 provee un mapa útil como guía clínica cuando una alteración ácido – base permanece con etiología no clara. La concentración total de CO_2 y la concentración de HCO_3 son determinadas por la presión parcial de CO_2 , no obstante, ésta última es a su vez definida por la relación entre la ventilación alveolar y la producción de CO_2 , el bicarbonato no puede ser regulado independiente del CO_2 . Es así como el bicarbonato plasmático se incrementa siempre que se eleve la concentración de CO_2 , pero desde luego, no corresponde tal modificación a un proceso de alcalosis.

Desde este punto de vista no es posible entender cómo puede modificarse el bicarbonato independiente del CO_2 , para hacerlo, es necesario mirar más allá de *Henderson y Hasselbach*.

3.2.1 Bicarbonato estándar El bicarbonato estándar es definido como la concentración plasmática de HCO_3 en mEq/L cuando la sangre normalmente oxigenada es equilibrada 37°C con un gas mixto que tiene una $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg. El valor normal de HCO_3 estándar es 24 mEq/L. En el ser humano, una determinación menor a 22 mEq/ L indica una acidosis no respiratoria, mientras que un valor mayor a 26 mEq/ L refleja una alcalosis metabólica.

La validez de esos valores de bicarbonato estándar en especies diferentes a la humana es cuestionada; perros, rumiantes, caballos y cerdos tienen diferentes concentraciones de bicarbonato plasmático, indicando que un valor específico de bicarbonato estándar es necesario.

El bicarbonato estándar es calculado usualmente a partir de la base exceso, indicando que la información obtenida de él, es similar a la provista por la base exceso estándar y por supuesto tiene las mismas limitaciones.

Su cálculo se realiza mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta [\text{HCO}_3 \text{ estándar}] = 0.83 \Delta [\text{Base exceso}] \quad (4)$$

La fórmula descrita es válida para sangre con una concentración de hemoglobina de 15 g / dL y para una concentración de bicarbonato estándar de +/- 10 el valor normal. En síntesis el HCO_3 estándar provee información similar a la base exceso, a exponerse a continuación, pero es ésta la más empleada en la actualidad para describir el componente metabólico del estado ácido – base.

3.2.2 Brecha aniónica El concepto de brecha aniónica emerge del concepto de electroneutralidad, donde la brecha representa la diferencia entre la concentración de aniones no medidos y la concentración de cationes no medidos en el suero. Esta relación puede ser expresada por la ecuación general:

$$[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Cationes no medidos}] = [\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-] + [\text{Aniones no medidos}] \quad (5)$$

La concentración de potasio sérico debe ser siempre incluida en el cálculo de la brecha aniónica. La anterior fórmula puede ser reorganizada de la siguiente forma:

$$[\text{Aniones no medidos}] - [\text{Cationes no medidos}] = ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \\ = \text{Brecha aniónica} \quad (6)$$

Se indica entonces que un cambio en los aniones no medidos o cationes no medidos causa una modificación en la brecha aniónica. Un incremento de ésta

refleja un incremento en los aniones no medidos, más probable o, una disminución de los cationes no medidos, menos probable.

Normalmente, aproximadamente dos tercios de la brecha aniónica se origina de la carga neta negativa de las proteínas plasmáticas, predominantemente albúmina, donde el resto refleja la concentración de fosfato y iones fuertes como lactato, sulfato, B-hidroxibutirato, acetoacetato y aniones asociados con uremia. La brecha aniónica suministra información clínicamente útil de la concentración de aniones fuertes como el lactato.

La estimación de los aniones fuertes no medidos a través de la brecha aniónica puede verse comprometida por cambios en la concentración sérica de proteínas y fósforo y cambios en el pH. La brecha aniónica puede ser ajustada para controlar estos cambios que pueden sesgar su resultado. Por cada gramo por decilitro que desciende la concentración de proteínas, la brecha disminuye 3.7 mEq/ L y su mayor contribuyente, la albúmina, al disminuir un gramo por decilitro, reduce el valor de la brecha 2.5 mEq/ L.

Pese a que se expuso la corrección, en el escenario clínico no se ha evidenciado mejoría en su utilidad y si hace mas compleja su determinación. No se recomienda el ajuste matemático cuando se evalúa la brecha aniónica en ningún escenario, pero queda la pregunta: en un escenario como el cuidado crítico donde las condiciones mórbidas complejas se relacionan con un estado hipercatabólico y donde la albúmina aparece como un reactante negativo de fase aguda, es adecuado practicar esta omisión?

3.2.3 Base exceso Resultado de la incapacidad de la aproximación de Henderson y Hasselbach para cuantificar el componente metabólico, varios métodos han aparecido para resolver tal problema. En 1948, Singer y Hastings propusieron el concepto de "*base amortiguadora*" para definir la suma del bicarbonato y los tampones ácidos débiles. Un cambio en la "*base amortiguadora*" corresponde a un cambio en el componente metabólico.

Los métodos para calcular el cambio en la “*base amortiguadora*” fueron posteriormente refinados por diferentes investigadores y más refinados aún ulteriormente hasta alcanzar la metodología de la *base exceso*. Esta última es la cuantificación de una acidosis o alcalosis metabólicas, definida como la cantidad de ácido o base que debe ser adicionada a una muestra de sangre *in vitro* para restaurar su pH a 7.4, mientras la $p\text{CO}_2$ es mantenida en 40 mmHg.

Aunque este cálculo es exacto *in vitro*, se presenta inexactitud cuando es aplicada *in vivo* donde la base exceso cambia en relación con los cambios en $p\text{CO}_2$, llevando a sus detractores a denominarla como concepto artificial.

Este efecto es entendido como el equilibrio a través de la totalidad del espacio del líquido extracelular (sangre total más líquido intersticial).

Cuando la ecuación del exceso de base es modificada para tomar en cuenta un contenido promedio de hemoglobina en la totalidad del espacio descrito, se considera un valor de 5 g/ dL, apareciendo el concepto de *base exceso estándar*. Aunque es claro que el valor de hemoglobina tenido en cuenta no representa el contenido real de hemoglobina en el volumen de sangre y líquido intersticial, se trata de una estimación empírica que mejora la exactitud de la base exceso.

Es posible argüir, que la totalidad del espacio extracelular está involucrado en el estado ácido – base, porque el líquido fluye a través de vasos sanguíneos y linfáticos, mezclándose en forma constante. Entonces, la base exceso estándar cuantifica el cambio en el estado ácido – base *in vivo*. Es fundamental aclarar que la base exceso solo es exacta *in vivo* cuando se asume una concentración constante de hemoglobina.

Pese a que queda resuelto, con claras limitaciones, el problema de medir la magnitud del componente metabólico con esta aproximación, queda aún sin solución el segundo problema, cuáles son los mecanismos del balance ácido – básico. Por ejemplo, para ilustrar lo anotado de forma sencilla, el organismo no regula la base exceso estándar, no se trata de una sustancia que pueda ser excretada, reabsorbida o amortiguada. De manera similar, el bicarbonato no es un

ácido ni una base fuerte y su adición o sustracción del plasma no pueden ser trasladados a cambios en el exceso de base estándar, sin querer decir con esto último que la base exceso no se correlacione con la concentración de bicarbonato, porque de hecho si lo hace y estrechamente. Sin embargo, la correlación y causa no son desde luego la misma cosa.

La diferencia ha sido tradicionalmente entendida como efectos de amortiguación, argumentando que los ácidos fuertes, cuantificados por la base exceso estándar son amortiguados por las proteínas plasmáticas, hemoglobina y finalmente por el bicarbonato. Los cambios resultantes en éste y en el pH son entonces resultados de ese proceso de tamponamiento.

Esos amortiguadores o tampones son ácidos débiles, sin embargo, su adición al plasma disminuye el pH e incrementa la respuesta al CO_2 . Como se expondrá a continuación las propiedades físico – químicas dictan mucho del proceso entendido hasta aquí como amortiguación.

3.3 PROPIEDADES FÍSICO–QUÍMICAS DE LAS SOLUCIONES BIOLÓGICAS

Un análisis físico – químico de la fisiología ácido – base requiere de la aplicación de dos principios básicos. El primero es la electroneutralidad, lo cual define que, en las soluciones acuosas, la suma de todos los iones de carga positiva debe ser igual a la suma de todos los iones con carga contraria.

La segunda, es la conservación de la masa, significando que la cantidad de una sustancia permanece constante a menos que sea adicionada o generada, o removida o destruida.

Estos principios parecen sencillos, pero son frecuentes las conclusiones incorrectas a partir de ellos en el análisis clínico de la fisiología ácido – base. Por ejemplo, una acidosis metabólica hiperclorémica solo puede ser entendida mediante dos aproximaciones. Primero, los iones cloro pueden ser adicionados a la circulación, bien exógenamente como cuando se administra solución salina, o proceder de fuentes endógenas como los glóbulos rojos. Segundo, estos iones pueden ser retenidos o absorbidos, mientras el agua y otros iones, como el caso del sodio, son excretados haciendo que la concentración relativa de cloro se

incremente. Un descenso en la concentración plasmática de bicarbonato o en la de hidrogeniones no produce hipercloremia, pero la hipercloremia si constituye una causa de acidosis metabólica. La distinción que se plantea va más allá de una cuestión estrictamente semántica y reviste gran importancia como se explicará más adelante.

Adicional a esas propiedades físico – químicas, todas las soluciones biológicas de interés, comparten dos características importantes. Primero, todas son soluciones acuosas; y, segundo, muchas son alcalinas, es decir, la concentración de base (OH-) excede la de ácido (H+). Como estas características son universales en la fisiología humana, son con frecuencia ignoradas en la mayor parte de las revisiones, especialmente en las de medicina clínica, pero poseen ingente relevancia.

Las soluciones acuosas contienen una fuente virtualmente inagotable de H+. Aunque el agua pura se disocia solo un poco en H+ y OH-, los electrolitos y el CO₂ producen fuertes fuerzas electroquímicas que influyen la disociación del agua. De manera similar, las soluciones acuosas que son alcalinas se comportan de forma diferente a aquellas que son ácidas en términos de la extensión de los cambios que su composición produce en el pH.

Para ilustrar lo anterior, si se considera 1 litro de solución de agua pura, se encontrara una pequeña cantidad de H+ y OH- y agua molecular. El agua pura es por definición la solución neutra, porque las concentraciones de de H+ y OH- son iguales. La concentración de esos iones es determinada por la extensión de la disociación del agua, que puede ser definida por una constante.

La disociación del agua es sensible porque la constante en todo momento el producto de la concentración de H+ y OH.

$$K_w = H^+ \times OH^-$$

Si son añadidos 10 mmol/ L de sodio y cloro al litro de agua considerado, se tendrá una solución que contiene H+, Na+, Cl- , OH- y agua molecular. Se aclara que la solución carecerá de las sales NaOH, HCl, o NaCl, porque ambos, sodio y cloro son iones fuertes y están completamente disociados en solución.

La solución resultante, pese a los cambios en su composición, continúa siendo una solución neutral, y a 25 °C la concentración de H⁺ y OH⁻ son aproximadamente 100 nmol/ L, con un pH igual a 7.0. Si ahora se adicionan 10 mmol/ L de HCl, se tendrá una solución que tendrá 10 mmol/ L de sodio y 20 mmol/ L de cloro. Esta solución es ácida:

$$\text{OH}^- = 4.4 \times 10^{-9} \text{ nmol/ L}$$

$$\text{H}^+ = \sim 10 \text{ mmol/L.}$$

Hay que hacer notar que, en ésta solución ácida, la concentración de H⁺ incrementa por la cantidad de H⁺ adicionado. Sin embargo, si se hubiesen añadido 10 mmol/L de NaOH en reemplazo del HCl, la solución tendría 20 mmol/ L de sodio y 10 mmol/ L de cloro, y su estado ácido–base sería alcalino:

$$\text{H}^+ = 4.4 \times 10^{-9} \text{ nmol/L}$$

$$\text{OH}^- = \sim 10 \text{ mmol/L}$$

Para terminar la ejemplificación, si a la última solución se adicionan 5 mmol/L de HCl más, la concentración resultante de sodio será 20 mmol/ L, y la de cloro 15 mmol/L. Finalmente H⁺ es:

$$8.8 \times 10^{-9} \text{ nmol/ L}$$

$$\text{OH}^- = \sim 5 \text{ mmol/L}$$

En este ejemplo, 5 mmol/L de H⁺ se sumaron a la solución, y la concentración de H⁺ cambió menos de una billonésima de su cantidad total, además, no se emplearon soluciones amortiguadoras, a las que tradicionalmente se atribuía el tamponamiento; esto es, ese aparente proceso es resultado evidente de las propiedades físico – químicas de las soluciones alcalinas, que son todas las soluciones biológicas.

3.3.1 Determinantes de la concentración de hidrógeno De lo previamente explicado y ejemplificado, es claro que en las soluciones acuosas, es el agua la principal fuente de H⁺; y, a su vez, es el hidrógeno un determinante de la disociación del agua. Aún en las soluciones complejas como el plasma, hay tres

variables independientes que determinan la concentración de H^+ . La evidencia actual, procedente de la química permite emplear aquí el término “*determina*” en reemplazo de “*describe*” como era necesario en las aproximaciones tradicionales.

Esas tres variables son matemáticamente determinantes independientes de la concentración de hidrogeniones. Entonces esas variables están causalmente relacionadas con la concentración de H^+ , más que correlacionadas simplemente.

La distinción entre variables dependientes y dependientes, entre causa y correlación, es un tópico fundamental en la fisiología ácido – base, más que en otros escenarios de la ciencia. Solamente al comprender y analizar cuidadosamente las variables causales pueden ser determinados los mecanismos. Para el caso del plasma, las variables son: la *Presión Parcial de Dióxido de Carbono* (pCO_2), la *Diferencia de Iones Fuertes* (DIF) y la *Concentración Total de Ácidos Débiles* (A_{TOT}).

3.3.1.1 Dióxido de carbono La pCO_2 es un determinante independiente del pH y es producido por el metabolismo celular o por la titulación de bicarbonato por ácidos metabólicos. Normalmente, la ventilación alveolar es ajustada para mantener la pCO_2 arterial entre 35 y 45 mmHg, cuando la ventilación se incrementa o reduce de forma desproporcionada con respecto a la producción de CO_2 , se presenta un trastorno ácido – base respiratorio.

La producción de CO_2 por el organismo es igual a 15.000 mmol/ día (220 mL/ minuto) de ácido carbónico. Esto se compara con 500 mmol/ día de todos los ácidos no volátiles.

El centro respiratorio, regula la ventilación alveolar con respecto a diferentes señales, pCO_2 , pH, presión parcial de oxígeno fundamentalmente, que permiten su adecuación en respuesta a condiciones de ejercicio, ansiedad, ciclo sueño – vigilia, entre otros. Una relación ventilación – producción de CO_2 precisa, mantiene la pCO_2 arterial en un valor normal, 40 mmHg.

La pCO_2 arterial es ajustada por el centro respiratorio en respuesta a la alteración del pH producida por procesos de alcalosis o acidosis mediante vías predecibles

que no se expondrán en detalle. Cuando la eliminación de CO_2 es inadecuada relativo a la producción tisular, la pCO_2 se incrementa conduciendo a un nuevo estado que determina ahora una nueva relación entre la ventilación alveolar y la producción de CO_2 . Al incrementarse, con el ascienden la concentraciones de H^+ y bicarbonato, siguiendo la ecuación de Henderson – Hasselbach. Entonces, este cambio en el bicarbonato es mediado por un mecanismo de equilibrio químico y no es producto de un proceso de adaptación sistémica.

Adicionalmente, este incremento del bicarbonato no amortigua la concentración de hidrogeniones. No conduce a un cambio en la base exceso estándar.

La acidosis tisular se presenta siempre que existe acidosis respiratoria, dado que el CO_2 difunde a los tejidos. Si la pCO_2 continúa elevada, el organismo modifica otra variable independiente determinante del pH, denominada diferencia de iones fuertes.

3.3.1.2 Electrolitos (iones fuertes) El plasma contiene una gran cantidad de iones. Estos, son clasificados según su carga, como aniones y cationes; y, por su tendencia a disociarse en soluciones acuosas. Algunos iones, como el Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y el Cl^- , están completamente disociados en agua, razón por la cual son denominados *iones fuertes*, para distinguirlos de lo débiles, albúmina, fosfato y bicarbonato. Ambos pueden existir como formas cargadas o no.

Otros iones como el lactato, están casi completamente disociados, por lo que pueden ser considerados como iones fuertes bajo condicione fisiológicas.

En una solución salina neutral, que contiene solo cloruro de sodio, la suma algebraica de los cationes fuertes (Na^+) y los aniones fuertes (Cl^-) es cero. En el plasma humano, en cambio, los cationes fuertes, representados principalmente por el sodio, exceden el de aniones, básicamente cloro. La diferencia entre todos los cationes y aniones fuertes da origen al concepto de DIF. Este, tiene un poderoso efecto electroquímico, sobre la disociación del agua, secundariamente entonces, sobre la concentración de H^+ . En la medida que DIF se hace más

positivo, el H^+ , un catión débil, disminuye compensadoramente para así mantener la electroneutralidad.

En humanos sanos, el DIF plasmático oscila entre 40 y 42 mmol/ L, aunque suele encontrarse fuera de tal intervalo en el paciente crítico. Aunque de acuerdo al principio de electroneutralidad, el plasma no puede tener carga; luego, las cargas negativas complementarias, proceden del CO_2 y los ácidos débiles y, en menor extensión, de las bases (OH^-). A pH fisiológico, la contribución de OH^- es muy pequeña, en rango nanomolar, contribución que permite eventualmente su omisión. La concentración de ácidos débiles, puede ser considerada, de forma abreviada, como la suma de albúmina y fosfato (A_{TOT} abreviado).

Aniones débiles (Albúmina + fósforo) = A_{TOT}

El DIF, de una muestra de sangre puede ser estimado a partir del valor de la carga negativa restante, dado que:

$$DIF - (CO_2 + \text{Ácidos débiles}) = 0$$

Esta estimación de DIF ha sido denominada *diferencia de iones fuertes efectiva*, pero no difiere del concepto clásico de *base amortiguadora* antes explicado. DIF y base amortiguadora son entonces una imagen especular, aunque claro, conceptualmente diferentes.

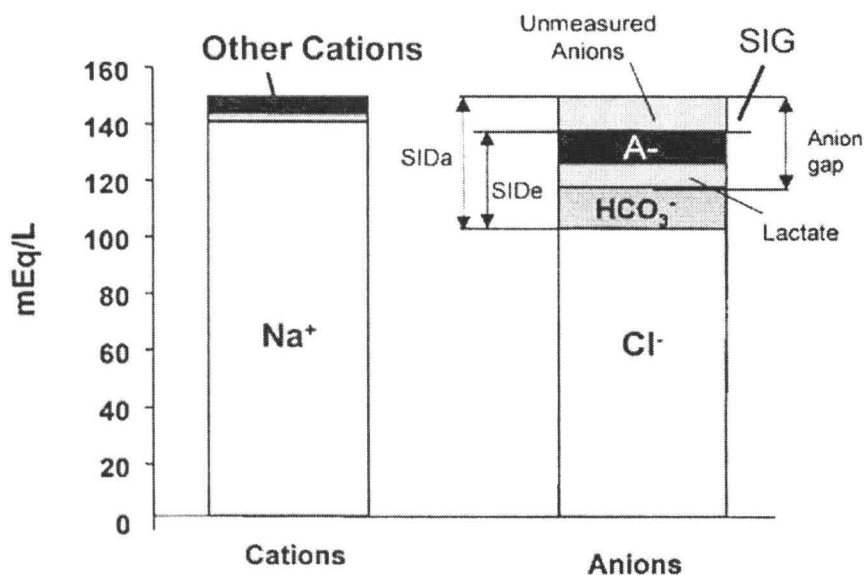
Regresando al concepto de base exceso estándar es esencialmente el cambio de la base amortiguadora *in vivo* y aún la primera define el cambio en DIF desde el punto de equilibrio, donde pH= 7.4 y pCO_2 = 40 mmHg. Una estimación alternativa de DIF es:

$$DIF = (Na + K + Ca + Mg^+) - (Cl + Lactato)$$

Esta última fórmula resulta en el DIF aparente, bajo la premisa de la no medición de algunos iones. Ninguna, ni el DIF efectivo, ni el aparente, son estimadores perfectos del verdadero DIF. Por ejemplo, muestras de sangre pueden contener iones fuertes no medidos, como sulfato o cetona, haciendo que el DIF aparente sea inexacto para estimar el DIF real. De forma similar, esos pacientes pueden tener iones débiles, como las proteínas haciendo inexacto el DIF efectivo. En

humanos sanos, sin embargo, DIF aparente y DIF efectivo son prácticamente idénticos y son entonces, estimadores válidos de DIF real.

Figura 2 Balance de carga en el plasma humano



* SIDa= Diferencia de iones fuertes aparente, SIDe= Diferencia de iones fuertes efectiva, SIG= Brecha de iones fuertes

KAPLAN, Lewis. Clinical review: Acid–base abnormalities in the intensive care unit. Critical care. 2005.

Adicionalmente, cuando DIF aparente y efectivo no son iguales, emerge el concepto de la brecha de iones fuertes (*SIG – Strong ion gap*), explicado por la presencia anormal de iones fuertes o débiles, donde:

$$SIG = DIF \text{ aparente} - DIF \text{ efectivo}$$

La brecha de iones fuertes es positiva cuando los aniones no medidos exceden los cationes no medidos; y, es negativo cuando los cationes no medidos exceden los aniones. Aniones inexplicados, y en algunos casos cationes, han sido encontrados en la circulación de paciente con una variedad de enfermedades y en animales bajo condiciones experimentales.

Este concepto no es igual a la brecha aniónica. Normalmente SIG debe ser igual a cero, mientras que la brecha aniónica en condiciones normales oscila entre 8 y 12 mmol/ L. La brecha aniónica es una estimación de SIG más los ácidos débiles no volátiles. Entonces, sustrayendo los ácidos débiles de la brecha aniónica, es posible la estimación de SIG. Una forma exacta de calcular los ácidos débiles es a través de la siguiente fórmula:

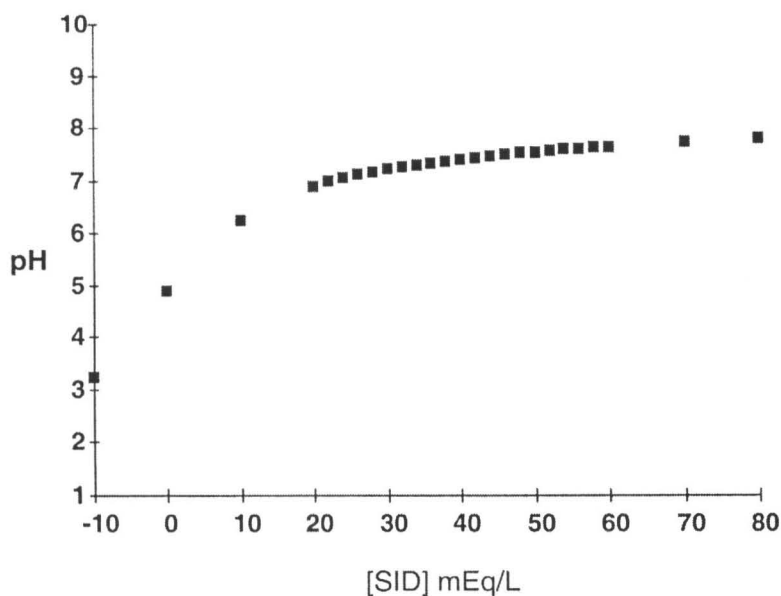
$$2 \times (\text{albúmina g/ dL}) + 0.5 \times (\text{fosfato mg/ dL})$$

O, empleando unidades internacionales

$$0.2 \times (\text{albúmina g/ L}) + 1.5 \times (\text{fosfato mmol/ L})$$

Es necesario resaltar que la brecha aniónica para una persona con aniones no medidos o cationes no medidos en el plasma es igual a los ácidos débiles, como Brecha aniónica – Ácidos débiles = SIG = 0. Con esta consideración es posible realizar la calibración de la brecha aniónica cuando la concentración de proteínas y especialmente de albúmina están disminuidas, al igual que la concentración de fosfato. Corrección fundamental si se quiere aplicar en el paciente crítico.

Figura 3 Representación del pH en relación con la diferencia de iones fuertes



*Para esta representación gráfica, la concentración de ácidos débiles y dióxido de carbono fueron fijadas en 18 mmol/ L y 40 mmHg, respectivamente. Es clara la transformación de la curva cuando la diferencia de iones fuertes (SID) cae bajo 20 mmol/ L.

KELLUM, Jhon. Determinants of blood pH in health and disease. Critical Care. 2000.

3.3.1.3 Ácidos débiles La última variable independiente determinante de la concentración de H⁺ es A_{TOT}. Los ácidos débiles, son a saber, las proteínas y fosfatos, y contribuyen al mantenimiento de la electroneutralidad, como lo explica la fórmula, ya previamente anotada: DIF – (CO₂ + Ácidos débiles) = 0. Sin embargo, los ácidos débiles no son una variable independiente porque produzca cambios en DIF y CO₂. A_{TOT} es una variable independiente porque su concentración no es determinada por otra alguna.

El hallazgo de A_{TOT} como la tercera variable independiente ha hecho pensar a diferentes autores que es posible la existencia de una tercera categoría de trastorno ácido – base, adicional a las acidosis y alcalosis metabólicas por DIF y

respiratorias. Pese a esto, la independencia matemática y química, no implica necesariamente independencia fisiológica.

Aunque la pérdida de ácidos débiles (A_{TOT}) del plasma en un proceso alcalinizante, no hay evidencia de la regulación corporal de A_{TOT} para el mantenimiento del balance ácido – básico; además, no hay evidencia del requerimiento del tratamiento de la hipoalbuminemia como un desorden ácido – base.

Los pacientes críticos presentan frecuentemente hipoalbuminemia y secundario tal reducción su A_{TOT} está disminuido. Esos pacientes no desarrollan alcalosis metabólica si DIF tiene también un valor bajo, sin embargo, cuando esos pacientes tienen normalidad en el pH, base exceso estándar y concentración de bicarbonato, es posible considerar que este hallazgo corresponde a un mecanismo compensador por la disminución de A_{TOT} , más que clasificar esta condición como un trastorno metabólico complejo, con una acidosis metabólica por DIF y alcalosis por A_{TOT} . Aunque hay debate alrededor de este punto específico.

Los cambios de A_{TOT} son habitualmente lentos, el desarrollo de alcalemia requiere que el riñón continúe excretando cloro pese al establecimiento ya de una alcalosis. El abordaje terapéutico de estos pacientes consiste en e; suministro de cloro mediante fluidos, a escoger de acuerdo a la condición clínica.

Para finalizar, la designación de un valor de DIF normal en 40 mmol/ L, establecido por normalidad estadística, fue hecho con CO_2 y A_{TOT} normales. En un paciente con hipoalbuminemia en concentración de 2 g/ dL puede ser mucho más bajo y ubicarse alrededor de 32 mmol/ L.

Queda la percepción de la gran importancia de A_{TOT} , importancia tal vez aún no establecida, pero parece DIF responder a modificaciones en la primera, dejándola entonces como una variable dependiente.

3.4 MECANISMOS FISIOLÓGICOS

Para regular el estado ácido – base, el organismo modifica DIF, cambiando las concentraciones relativas de cationes y aniones fuertes.

Una de las implicaciones que más aportaron dificultad en la presentación inicial de ésta teoría era el movimiento de los iones de hidrógeno entre las soluciones (canales iónicos, bombas iónicas), sin alterar la concentración local de H^+ . Si se toma una membrana divisoria entre dos compartimentos corporales líquidos, para cada uno de ellos el valor de H^+ , depende solamente de la condición de las variables independientes en tal compartimento.

Directamente adicionando o removiendo H^+ no se altera el valor de ninguna de las variables independientes y aún la concentración de H^+ , puede permanecer invariable, dados procesos de disociación del agua bajo la influencia de las variables independientes, revirtiendo la modificación de H^+ en el compartimento en cuestión.

Una pregunta obligada es, como puede el organismo mantener diferentes valores de pH en compartimentos fluidos adyacentes, separados solo por una membrana. Si la aproximación de Stewart es correcta, esto debe implicar la manipulación de una de las variables independientes que determinan la concentración de hidrógeno. Como el dióxido de carbono difunde libremente a través de las membranas, no puede ser esta variable usada para regular el pH. Las proteínas, no atraviesan las membranas biológicas intactas. El fosfato es regulado por intestino y riñón para mantener la homeostasis del calcio, más que para mantener el equilibrio ácido – base. Como consecuencia, es la diferencia de iones fuerte el mecanismo para generar diferentes valores de pH entre los compartimentos corporales.

Los mecanismos que regulan DIF entre los compartimentos, incluyen:

3.4.1 El riñón Representan un regulador importante de DIF para la propuesta ácido – base. La concentración de iones en plasma puede ser alterada por ajuste en los procesos de absorción del filtrado glomerular o secreción luminal. No

obstante, el sodio plasmático es usado para el control intravascular del volumen y el potasio necesita ser estrechamente regulado en orden de mantener la adecuada función cardíaca y neuromuscular. Entonces, aparece el cloro como el ión fuerte que el riñón emplea para regular el estado ácido- base sin interferencia con otros importantes procesos homeostáticos, dado que la dieta convencional aporta una razón igual de cationes y aniones fuertes, generalmente hay siempre una cantidad suficiente de cloro para garantizar este mecanismo regulador primario.

Por ejemplo, en la compensación de la acidosis respiratoria, la excreción de H^+ en la orina es *per se* poco relevante. Es realmente la remoción de cloro a través de la orina, en oposición a su reabsorción plasmática la que incrementa el valor de DIF en plasma y retorna entonces el pH a la normalidad. La importancia del amonio en la titulación ácida, tampoco reviste mayor importancia, para Stewart, lo realmente trascendente aquí, es que a la excreción del catión débil amonio es seguido por un cloro sin la pérdida de un catión fuerte.

En la compensación de una alcalosis, la reabsorción de cloro adicional, por parte de las células tubulares, reduce DIF plasmático y consecuencia de ello disminuye el pH.

3.4.2 Tracto gastrointestinal En el estómago, hay un movimiento de iones cloro del plasma al interior de las células parietales y desde ahí al lumen gástrico. Este proceso se incrementa posterior a la ingesta de alimentos y resulta en la disminución de DIF plasmático, porque no hay cationes fuertes involucrados en él; y, explica el fenómeno conocido como marea alcalina.

Normalmente, esto es corregido por el movimiento de cloro en dirección opuesta en el duodeno. Si se presenta pérdida de jugo gástrico, como en el caso de la emesis, una alcalosis se desarrolla, porque el cloro es removido del plasma en proporción que excede por mucho, su retorno, incrementándose el valor de DIF en el plasma.

El páncreas secreta un fluido con baja concentración de cloro, su valor de DIF es por consiguiente muy positivo. Para generar esto, el plasma que retorna desde el

páncreas tiene un bajo DIF con respecto al que ingresa, asistiendo adicionalmente la corrección de la marea alcalina postprandial.

La amoniogénesis hepática, también conocida como glutaminogénesis, es importante para la regulación sistémica del estado ácido – base; y, como es de esperarse se encuentra regulado por el pH plasmático. El metabolismo del nitrógeno por el hígado, resulta en urea, glutamina o NH_4 . Normalmente, el hígado no libera más que una pequeña cantidad de amonio, pero, incorpora este nitrógeno a urea o glutamina.

La producción de urea o glutamina tiene un efecto significativo a nivel del riñón. Esto es porque la glutamina es empleada por el riñón para generar NH_4 y facilita, como se expuso atrás, a la excreción de cloro. Entonces, la producción de glutamina puede ser visto como un efecto alcalinizante en el pH plasmático.

Se ha descubierto recientemente que existe una organización de los hepatocitos de acuerdo a su contenido enzimático. Los hepatocitos con aparato enzimático dedicado a la producción de urea, son posicionados más cerca a las vénulas portales, logrando que el NH_4 tenga mayor posibilidad de ser liberado. La acidosis, inhibe la ureagénesis, sin embargo, aún bajo esas condiciones el amonio está disponible dado que su producción se deriva hacia los hepatocitos especializados para tal función. El amonio es empaquetado como glutamina para ser transportado y utilizado por el riñón .

3.4.3 Glóbulos rojos La derivación de cloro desde los eritrocitos defiende el pH plasmático contra el descenso causado por incrementos en la concentración de dióxido de carbono. El movimiento de cloro entre los compartimentos eleva el DIF plasmático y ayuda entonces al pH a ser restaurado.

3.5 MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los procesos de acidosis y alcalosis metabólicas, son clasificados de acuerdo a los iones responsables de la alteración. Entonces, se presentan, acidosis láctica, cetoacidosis y alcalosis con repuesta a cloro, entre otras. Es importante reconocer

cuando una acidosis es explicada por descenso de DIF, lo cual implica la existencia de una fuerza electroquímica que resulta en un incremento en la concentración libre de hidrogeniones. Una reducción de DIF, puede presentarse, secundario a la generación de aniones orgánicos (lactato, cetonas), la pérdida de cationes (diarrea), un inadecuado manejo de los iones (acidosis tubular renal), o adición de aniones exógenos (acidosis iatrogénica, intoxicación). En contraste, la alcalosis metabólica es secundaria a una elevación de DIF, y a su vez, esto está en relación con pérdida de aniones mayor que de cationes (emesis, diuréticos), o con menor frecuencia, por la administración de cationes fuertes en cantidad mayor a la de aniones fuertes (transfusión masiva)

En la unidad de cuidado intensivo, la acidosis es usualmente más problemática que la alcalosis; y, en el paciente crítico son más comunes las fuentes de acidosis metabólica, como alteración en la homeostasis del cloro, lactato y otros aniones.

La acidosis metabólica hiperclorémica ocurre como resultado de la administración de cloro, o secundaria a anormalidades en su manejo, en relación con el movimiento del mismo entre los diferentes compartimentos. El efecto de la administración de cloro en el desarrollo de acidosis metabólica se conoce bien. Recientemente se ha regresado a éste tópico dado al mejor entendimiento desde las propiedades físico – químicas de las soluciones biológicas.

La solución salina causa acidosis metabólica, y no es ésta secundaria a dilución del bicarbonato, más bien tiene su explicación en el aporte exógeno de cloro. Desde la perspectiva en cuestión, es completamente esperado al reducir DIF y producir un incremento en la disociación del agua y concentración de H^+ . Los efectos de la terapia con fluidos serán retomados en un capítulo dedicado exclusivamente a ello.

Tabla 2 Diagnóstico diferencial para la acidosis metabólica. Descenso de DIF

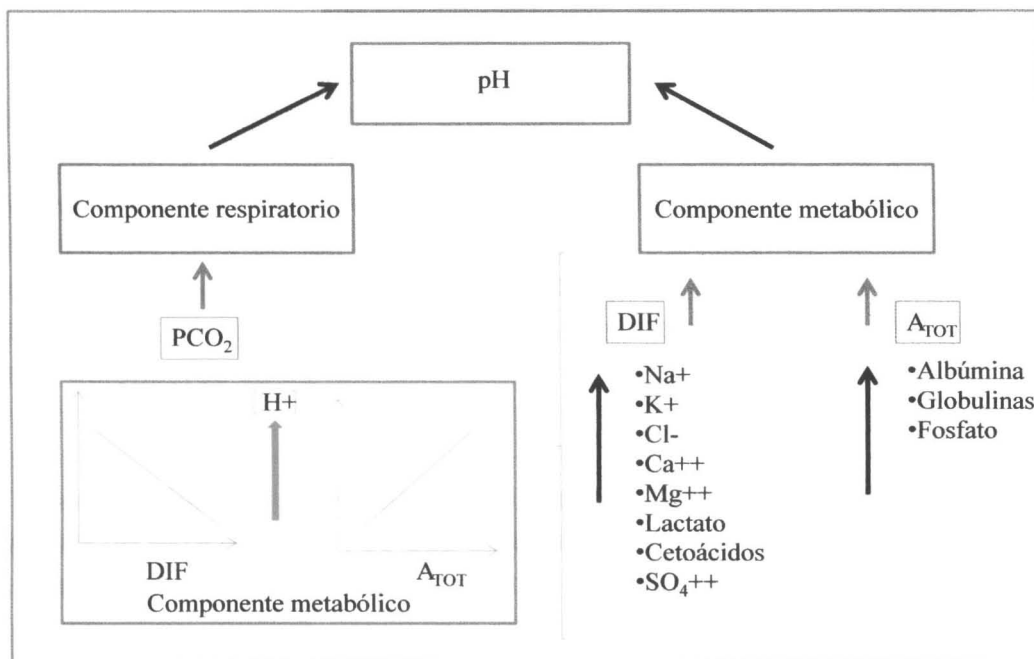
Acidosis tubular renal: DIF urinario (Na+K+Cl) > 0	No renal DIF urinario (Na+K+Cl) < 0
Distal (Tipo 1): pH urinario > 5.5	Gastrointestinal: Diarrea, síndrome de intestino corto, drenaje pancreático
Proximal (Tipo 2) pH urinario < 5.5/ bajo potasio sérico	Iatrogénico: Nutrición parenteral, solución salina, resinas de intercambio iónico
Déficit de aldosterona (Tipo IV) pH urinario > 5.5/ alto potasio sérico	

Tabla 3 Diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica. Incremento de DIF

Pérdida de cloro < pérdida de sodio
Alcalosis con respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl ⁻ < 10 mmol/L) <ul style="list-style-type: none"> - <i>Pérdidas gastrointestinales:</i> Vómito, drenaje gástrico, diarrea perdedora de cloro (adenoma vellosos). - Post empleo de diuréticos - Post hipercapnia
Alcalosis sin respuesta a cloro (Concentración urinaria de Cl ⁻ > 20 mmol/L) <ul style="list-style-type: none"> - <i>Exceso de mineralocorticoides:</i> Hiperaldosteronismo primario (Síndrome de Conn), hiperaldosternismo secundario, síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, corticoides exógenos - Uso continuo de diuréticos
Carga exógena de sodio (> cloro)
Administración de sales que contengan sodio en ausencia de cloro (acetato, citrato), o con mayor concentración de sodio con respecto a cloro: Transfusión masiva, nutrición parenteral, expansores de volumen plasmático, lactato de Ringer
Otros
Severa deficiencia de cationes intracelulares (K ⁺ , Mg ⁺⁺)

KELLUM, Jhon. Determinants of blood pH in health and disease. Critical Care. 2000.

Figura 4 Variables independientes determinantes del estado ácido básico en las soluciones biológicas. Aproximación de Stewart.



* Determinantes del pH plasmático a 37 °C.

Variables independientes determinantes de la concentración de hidrogeniones en las soluciones biológicas. Desde la perspectiva de Stewart estas variables determinan la disociación del agua y consecuentemente la concentración de H⁺ en una solución. Se grafican las relaciones entre las tendencias de DIF y A_{TOT} (determinantes metabólicos) con la concentración de H⁺ para fines de interpretación. Modificado de: Constable P. Veterinary Clinical Pathology 2000; 29(4):115-28 y Gómez A. Homeostasis del Hidrógeno: Una aproximación basada en la teoría de Stewart, 2004.

3.6 VENTAJAS, LIMITACIONES Y ERRORES POTENCIALES DE LAS APROXIMACIONES A LA FISIOLÓGÍA ÁCIDO-BASE

3.6.1 Ventajas de la ecuación de Henderson y Hasselbach La ecuación de *Henderson – Hasselbach* tiene una larga historia en la medicina clínica y permanece aún en vigencia, siendo rutinario su empleo para el diagnóstico y tratamiento de alteraciones ácido – básicas. La brecha aniónica es de fácil cálculo a partir del resultado de los electrolitos séricos, permitiendo conocer la aparición de aniones, ácidos con disociación casi completa en solución que modifican el estado ácido – base. Una de las razones por las cuales éste abordaje continúa teniendo defensores es su facilidad relativa para ser aplicado.

3.6.2 Desventajas de la ecuación de Henderson y Hasselbach La principal desventaja de ésta ecuación es que es eminentemente descriptiva y no explicativa de la génesis de las modificaciones en el equilibrio ácido – básico. Al no existir valor como aproximación explicativa durante procesos de enfermedad, falla en distinguir los efectos que sobre el pH tienen variables dependientes e independientes.

3.6.3 Errores en la ecuación de Henderson y Hasselbach La ecuación de Henderson y Hasselbach no explica de forma satisfactoria la dependencia de temperatura del pH plasmático, en la que $\Delta\text{pH}/\Delta T$ es $\approx -0.016\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que la ecuación de *Henderson – Hasselbach* predice que el valor es igual a $-0.004\text{ }^{\circ}\text{C}$. Al tabular los valores para una pK_1 dependiente de pH, concentración de proteínas, concentración de sodio y temperatura, se observa que la dependencia del pH de la concentración de proteínas es una de los principales errores de este enfoque, dado que la constante de disociación para el equilibrio de las reacciones no puede ser influenciado por cambios en sus reactantes o por otra variable, excepto la temperatura y los iones fuertes, este último, fundamentalmente definido por la concentración de sodio.

La Ecuación de *Henderson - Hasselbach* establece una relación lineal entre pH y Log CO_2 ; esta consideración es incorrecta, puesto que describe una curvilinealidad cuando el pH es inferior a 7.30. Esta aproximación, puede ser entonces empleada para entender el estado ácido – base del plasma cuando la temperatura, el pH y las concentraciones de proteínas y sodio son normales. La

limitación anotada reduce la exactitud para la descripción de la fisiología ácido – base en condiciones de enfermedad.

3.6.4 Ventajas de la aproximación de Stewart El modelo de iones fuertes suministra una nueva mirada a la fisiopatología de los trastornos ácido – base mixtos, así como de sus mecanismos. Esta aproximación explica como las alteraciones de la concentración de proteínas, bien hipo o hiperproteinemia, afectan el pH, mediante la modificación de A_{TOT} , condición que no puede ser explicada con *Henderson – Hasselbach*.

El cambio en DIF, desde su valor normal es equivalente al exceso de base, asumiendo una concentración de iones no volátiles normal; normalidad en la albúmina, globulinas y concentración de fosfato. Los clínicos que recurren a *Henderson – Hasselbach* en conjunto con el exceso de base para evaluar el estado ácido – base, cuando la albúmina, globulinas y fosfato son normales, que es, la mayoría de las veces, han empleado también la aproximación moderna. El problema se presenta, cuando estas condiciones no se cumplen, como es el caso de los escenarios complejos que supone el paciente crítico.

3.6.5 Desventajas de la aproximación de Stewart Una limitación importante de este modelo es la dificultad para la obtención de un valor exacto de DIF. La cuantificación de esta variable independiente implica la determinación de todos los iones plasmáticos, lo cual no es posible dada la presencia de aniones fuertes no identificados como el lactato, B – hidroxibutirato, sulfato que pueden estar presentes en concentración de mEq/ L en condiciones de enfermedad.

Pese a la existencia de este inconveniente, una estimación de DIF puede ser obtenida con la determinación en plasma de 4 iones fuertes, sodio, cloro, potasio y lactato, dando origen a la aproximación simplificada de iones fuertes.

El DIF del plasma venoso es aproximadamente 2 mEq/ L mayor que el arterial, por la regulación de cloro en el lecho capilar pulmonar. Adicionalmente, pueden incluirse otros cationes fuertes en el cálculo de DIF como el calcio y el magnesio, aunque no hay información que justifique su empleo en términos de mejorar la

estimación de DIF al ser incluidos, para la aplicación del modelo en la práctica clínica.

No más que cationes y aniones fuertes son incluidos en el cálculo de DIF, esos cálculos proveen solo una estimación de DIF, estimación que presenta variabilidad entre diferentes laboratorios clínicos. Cada método asume que la suma de los cationes fuertes no medidos iguala la de aniones fuertes no medidos; sin embargo, los aniones fuertes no medidos pueden volverse cuantitativamente más importantes en condiciones mórbidas específicas, el sulfato en la uremia y los cetoácidos en descompensación aguda de diabetes mellitus. Cada medición individual es susceptible de error, creando una carga de error acumulativo en la determinación de DIF.

Los términos DIF medido o estimado pueden ser empleados, pero no puede emplearse la aproximación simplificada para describir el balance ácido – base porque no permite un método práctico para la determinación de la constante de disociación del agua, que determina la liberación de H^+ en una solución desde esta perspectiva.

3.6.6 Errores en la aproximación de Stewart La aproximación de iones fuertes ha sido criticada por emplear la concentración de H^+ en vez de su actividad, especialmente porque el valor de la constante de disociación es definido precisamente en términos de actividad y no de concentración. Stewart entonces, ignora una teoría termodinámica y reemplaza una medición física satisfactoria (pH), por un parámetro imposible de ser medido (concentración de H^+). De hecho, la variable concentración de H^+ no existe en el plasma, porque en las soluciones acuosas el protón H^+ reacciona de inmediato con el agua produciendo hidronio (H_3O^+).

El postulado de Stewart que manifiesta que el pH es una medida indirecta y peligrosa para la representación de la concentración de H^+ y no debe ser usado en la fisiología, no ha sido aceptado por muchos biólogos y ha contribuido, en adición a su complejidad, para que la aceptación de la teoría no haya sido mayor.

4. MÉTODOS

Hidrogeniones (H^+) y Delta de hidrogeniones (ΔH^+) para detección de trastornos ácido-base es un análisis *post hoc*. Se incluyeron dos experimentos: *Carbon dioxide titration curve of normal man* (Bracket et al, 1965) (11) y *Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis* (Arbus et al, 1969) (12). Los experimentos evalúan la modificación del estado ácido-base en respuesta a la modificación de la pCO_2 , hipercapnia e hipocapnia en pacientes adultos y sanos, permaneciendo estable el componente metabólico.

Carbon dioxide titration curve of normal man (Bracket et al, 1965) ¹³ tituló la sangre arterial con dióxido de carbono (CO_2) de 7 pacientes adultos voluntarios sanos exponiéndolos a atmósferas con dióxido de carbono (CO_2) 7 y 10% por breves periodos de tiempo. Los pacientes fueron introducidos en una cámara con una atmósfera con 7% de contenido de dióxido de carbono (CO_2) y oxígeno 21%, tras un periodo de 4 a 9 minutos, se incrementó la concentración de dióxido de carbono a 10%, conservando invariable la concentración de oxígeno. Esta concentración fue sostenida durante 15 a 25 minutos. El experimento fue terminado exponiendo los pacientes a una atmósfera normal durante 15 minutos. La presión de dióxido de carbono (pCO_2) y el pH fueron determinados mediante un analizador de gases sanguíneos y un radiómetro de pH. La concentración de H^+ (nM) fue obtenida a partir del pH medido. Las determinaciones fueron realizadas en condiciones basales (control) y durante exposición a dióxido de carbono 7 y 10% una vez alcanzado el estado estable.

Characterization and clinical application of the "significance band" for acute respiratory alkalosis (Arbus et al, 1969) ¹⁴ evaluó los cambios en el estado ácido – base de 12 pacientes adultos sanos sometidos a anestesia general para cirugía electiva en quienes se empleó hiperventilación como un adjunto a la anestesia general. Los pacientes fueron ventilados de forma controlada durante 30 minutos para mantener pCO_2 34 - 44 mmHg, pH 7,35 – 7,45. Posteriormente se incrementó la ventilación minuto entre 50 y 200%. Se realizaron gases arteriales a los 10, 30, 6 y 90 minutos. La presión de dióxido de carbono (pCO_2) fue determinada mediante un analizador automatizado y manométricamente, el pH fue determinado mediante un radiómetro y la concentración de H^+ (nM) fue derivada del pH medido.

4.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluyeron para el análisis los datos de presión de CO_2 (mmHg), concentración de H^+ (nM/L) y pH de las series de *Brackett* (Control, CO_2 7 y 10%, $n=21$) y *Arbus* (Control e hipocapnia 10 minutos, $n=24$). Los datos se analizaron con el paquete estadístico *STATA S/E®*, versión 10.0 (*STATA corp®* 1987 – 2007) para *Windows®*.

4.1.2 Variables

1. Concentración de CO_2 . Presión parcial de CO_2 en muestra sanguínea (mmHg). Variable medida.
2. pH. Notación de pH, logaritmo del recíproco de la concentración de hidrogeniones. Variable medida.
3. Concentración de hidrogeniones. Variable calculada a partir de pH (nmol/L).

Teniendo en cuenta que la concentración de hidrogeniones para un $\text{pH}=7,4$ es 40 nmol/L y que los trastornos clasificados como acidosis o alcalosis; respiratoria, metabólica o mixta, implican un déficit o exceso de hidrogeniones con respecto a ese valor, se estandariza 40 nM/L a 0. Con esto se obtiene una escala comparable para expresar la concentración de hidrogeniones totales, metabólicos y respiratorios.

4. ΔH_T . Diferencia de hidrogeniones totales. Exceso o déficit de hidrogeniones con respecto a 0.
5. ΔH_R . Diferencia de hidrogeniones respiratorios. Exceso o déficit de hidrogeniones respiratorios con respecto a 0.
6. ΔH_M . Diferencia de hidrogeniones metabólicos. Exceso o déficit de hidrogeniones metabólicos con respecto a 0.

En este modelo de tres variables, el conocimiento de dos de ellas, ΔH_T y ΔH_R , permitirá el cálculo del componente metabólico, ΔH_M .

Se realizó el test de normalidad (*Skewness/Kurtosis*) para las variables pH, CO_2 y concentración de hidrogeniones $[\text{H}^+]$. Se encontró que las variables tienen una distribución que no es diferente a la normal.

Se procedió a realizar regresión lineal para las variables pH, $[H^+]$ y ΔH^+ en función de CO_2 . Se deriva la fórmula para el cálculo de la concentración de hidrogeniones respiratorios y ΔH^+ a partir de pCO_2 .

5. RESULTADOS

La extracción de los datos de las variables pH, presión parcial de CO₂ (pCO₂) y concentración de hidrogeniones [H⁺] para cada uno de los escenarios ácido–base se detallan en la Tabla 1. Se incluyeron 45 escenarios para el análisis, se agrupan como controles (n=19), hipocapnia (n=12) e hipercapnia (n=14). Las medias, desviación estándar (DE) y rangos de pH, presión parcial de CO₂ (pCO₂) y concentración de hidrogeniones [H⁺] para cada grupo se presentan en la Tabla 2. Se adicionan los valores calculados de *Diferencia de hidrogeniones totales* (ΔH^+_T), *Diferencia de hidrogeniones respiratorios* (ΔH^+_R) y *Diferencia de hidrogeniones metabólicos* (ΔH^+_M).

La regresión lineal de pH en función de pCO₂ tiene los siguientes componentes: Pendiente -0.01, intercepto 8, r^2 0.97. H⁺ en función de CO₂: Pendiente 0.75, intercepto 10, r^2 1. ΔH^+_T en función de CO₂: Pendiente 0.75, intercepto - 30, r^2 1. Se presentan los resultados en las Figuras 2, 3 y 4 respectivamente. El Valor de P fue < 0.01. Los componentes de las regresiones se sintetizan en la Tabla 3.

Tabla 4 Características ácido – básicas. Escenarios individuales.

	Autor	Serie	CO ₂	[H ⁺]	pH	ΔH^+_T	ΔH^+_R	ΔH^+_M
1	Brackett	Control	34	35	7,46	-5	-5	0
2	Brackett	Control	37	37	7,43	-3	-2	-1
3	Brackett	Control	38	39	7,41	-1	-2	1
4	Brackett	Control	39	39	7,41	-1	-1	0
5	Brackett	Control	40	39	7,41	-1	0	-1
6	Brackett	Control	40	39	7,41	-1	0	-1
7	Brackett	Control	40	38	7,42	-2	0	-2
8	Brackett	F _i CO ₂ 7%	49	47	7,33	7	7	0
9	Brackett	F _i CO ₂ 7%	50	47	7,33	7	8	-1
10	Brackett	F _i CO ₂ 7%	51	48	7,32	8	8	0
11	Brackett	F _i CO ₂ 7%	52	48	7,32	8	9	-1
12	Brackett	F _i CO ₂ 7%	53	49	7,31	9	10	-1
13	Brackett	F _i CO ₂ 7%	55	49	7,31	9	11	-2
14	Brackett	F _i CO ₂ 7%	61	55	7,26	15	16	-1
15	Brackett	F _i CO ₂ 10%	72	64	7,19	24	24	0
16	Brackett	F _i CO ₂ 10%	75	65	7,19	25	26	-1
17	Brackett	F _i CO ₂ 10%	76	67	7,17	27	27	0
18	Brackett	F _i CO ₂ 10%	76	67	7,17	27	27	0
19	Brackett	F _i CO ₂ 10%	77	69	7,16	29	28	1
20	Brackett	F _i CO ₂ 10%	79	69	7,16	29	29	0
21	Brackett	F _i CO ₂ 10%	90	76	7,12	36	38	-1
22	Arbus	Hipocapnia	18	24	7,62	-16	-17	1
23	Arbus	Hipocapnia	18	23	7,64	-17	-17	0
24	Arbus	Hipocapnia	19	24	7,62	-16	-16	0
25	Arbus	Hipocapnia	21	25	7,60	-15	-14	-1
26	Arbus	Hipocapnia	22	28	7,55	-12	-14	2
27	Arbus	Hipocapnia	22	26	7,59	-14	-14	0
28	Arbus	Hipocapnia	23	26	7,59	-14	-13	-1
29	Arbus	Hipocapnia	27	31	7,51	-9	-10	1
30	Arbus	Hipocapnia	27	29	7,54	-11	-10	-1
31	Arbus	Hipocapnia	30	31	7,51	-9	-8	-1
32	Arbus	Hipocapnia	32	35	7,46	-5	-6	1
33	Arbus	Hipocapnia	33	35	7,46	-5	-5	0
34	Arbus	Control	34	36	7,44	-4	-5	1
35	Arbus	Control	36	38	7,43	-2	-3	1
36	Arbus	Control	36	37	7,44	-3	-3	0
37	Arbus	Control	37	36	7,44	-4	-2	-2
38	Arbus	Control	38	39	7,41	-1	-2	1
39	Arbus	Control	39	40	7,40	0	-1	0
40	Arbus	Control	40	40	7,40	0	0	0
41	Arbus	Control	40	40	7,40	0	0	0
42	Arbus	Control	40	38	7,42	-2	0	-2
43	Arbus	Control	40	38	7,42	-2	0	-2
44	Arbus	Control	41	41	7,39	1	1	0
45	Arbus	Control	42	40	7,40	0	2	-2

Tabla 5 Características ácido – básicas. Escenarios agrupados.

	N	CO ₂		pH		[H ⁺]		ΔH ⁺ _T	
		Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango
Normal	19	38.5 (2.3)	34.0 a 42.0	7.42 (0.02)	7.39 a 7.46	38 (2)	35 a 41	-2 (2)	-5 a 1
CO ₂ 10%	7	77.9 (5.8)	72.0 a 90.0	7.17 (0.02)	7.12 a 7.19	68 (4)	64 a 76	28 (4)	24 a 36
CO ₂ 7%	7	53.0 (4.0)	49.0 a 61.0	7.31 (0.02)	7.27 a 0.33	49 (3)	47 a 55	9 (3)	7 a 15
Hipocapnia	12	24.3 (5.3)	18.0 a 33.0	7.56 (0.06)	7.46 a 7.64	28 (4)	23 a 35	-12 (4)	-17 a -5
Total	45	43.1 (18.1)	18.0 a 90.0	7.40 (0.13)	7.12 a 7.64	42(14)	23 a 76	2 (14)	-17 a 36
Valor P		0.05		0.63		0.05		0.05	

pH. Potencial de hidrógeno
[H⁺]. Concentración de hidrogeniones
ΔH⁺_T. Diferencia de hidrogeniones totales

Figura 5. Regresión lineal de pH en función de CO₂.

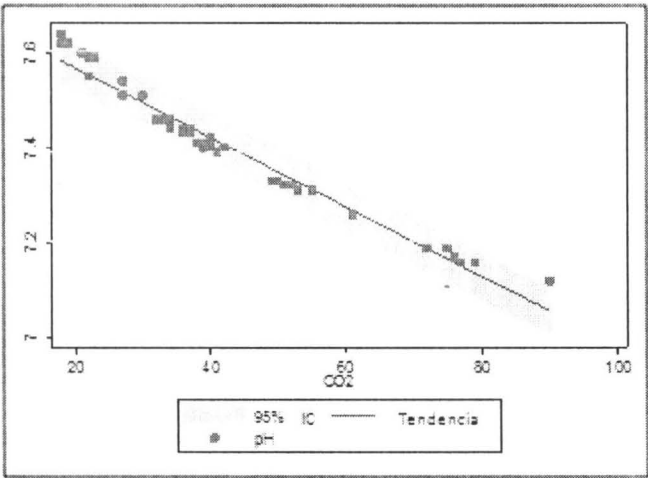


Figura 6 Regresión lineal de H⁺ en función de CO₂.

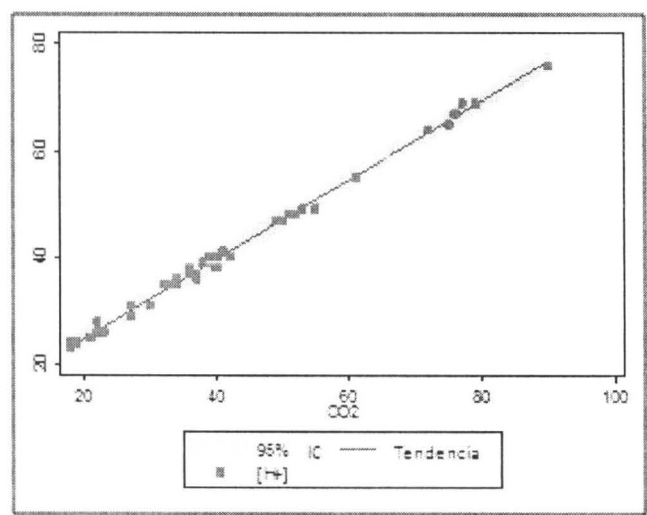


Figura 7. Regresión lineal de ΔH^+_R en función de CO₂.

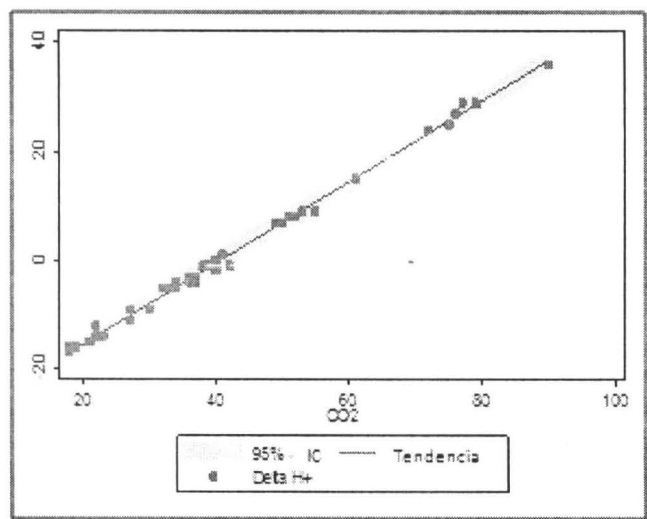


Tabla 6 Componentes de la regresión lineal pH en función de CO₂, H⁺ en función de CO₂ y ΔH⁺_R en función de CO₂.

	Pendiente	Intercepto	r ²	Prueba F	Valor p
pH	-0.01	8	0.97	1256.3	<0,01
[H ⁺]	0.75	10	1.00	8990.8	<0,01
ΔH ⁺ _R	0.75	-30	1.00	9011.7	<0,01

pH. Potencial de hidrógeno

[H⁺]. Concentración de hidrogeniones

ΔH⁺_T. Diferencia de hidrogeniones totales

Los resultados de las regresiones permiten establecer la concentración de hidrogeniones derivados del componente respiratorio a partir pCO₂. La concentración de hidrogeniones totales [H⁺_T] se obtiene de la acidez plasmática medida y expresada mediante la notación de pH, así: 10^{9-pH}. La normalización a 0, teniendo en cuenta una concentración de hidrogeniones correspondiente a un pH normal (7,4) de 40 nmol/L, resulta en ΔH⁺_T. Las fórmulas para la determinación de ΔH⁺_T, ΔH⁺_R y ΔH⁺_M, se expresan en la tabla 4.

Tabla 7 Fórmulas para la determinación de ΔH⁺_T, ΔH⁺_R y ΔH⁺_M.

ΔH ⁺ _T	= (10 ^{9-pH}) - 40
ΔH ⁺ _R	= (pCO ₂ × 0,75) - 30
ΔH ⁺ _M	= ΔH ⁺ _T - ΔH ⁺ _R

ΔH⁺_T. Diferencia de hidrogeniones totales.

ΔH⁺_R. Diferencia de hidrogeniones respiratorios.

ΔH⁺_M. Diferencia de hidrogeniones metabólicos.

La tabla 5 contiene los resultados de ΔH⁺_T, ΔH⁺_R y ΔH⁺_M calculados para los escenarios agrupados mediante el empleo de las fórmulas propuestas, se exponen los valores promedios, desviación estándar (DE) y rangos. Para los pacientes correspondientes a la categoría *Normal*, ventilados de forma convencional, sin alteración metabólica esperada considerando la ausencia de enfermedad de los pacientes, ΔH⁺_T tiene un rango de -5 a 1 con valor promedio de -2; ΔH⁺_R de -5 a 2 con media de -1; y ΔH⁺_M entre -2 y 1 con media de 0.

Tabla 9 ΔH^+_T , ΔH^+_R y ΔH^+_M calculados para escenarios agrupados.

	ΔH^+_T		ΔH^+_R		ΔH^+_M	
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango
Normal	-2 (2)	-5 a 1	-1 (2)	-5 a 2	0 (1)	-2 a 1
CO ₂ 10%	28 (4)	24 a 36	28 (5)	24 a 38	0 (1)	-1 a 1
CO ₂ 7%	9 (3)	7 a 15	10 (3)	7 a 16	-1 (1)	-2 a 0
Hipocapnia	-12 (4)	-17 a -5	-12 (4)	-17 a -5	0 (1)	-1 a 2
Total	2 (14')	-17 a 36	2 (14)	-17 a 38	0 (1)	-2 a 2
Valor P	0.05		0.06		0.76	

ΔH^+_T . Diferencia de hidrogeniones totales.
 ΔH^+_R . Diferencia de hidrogeniones respiratorios.
 ΔH^+_M . Diferencia de hidrogeniones metabólicos.
(DE). Desviación estándar.

6. DISCUSIÓN

El empleo de un modelo prácticamente estático en cuanto al componente metabólico del estado ácido base, garantizado por la inclusión exclusiva de pacientes sin morbilidad y demostrado cuantitativamente por el cálculo de ΔH^+_M con valores medios de -1 a 0 en los escenarios agrupados y rangos entre -2 a +2, permite el modelamiento matemático de la *Concentración de Hidrogeniones Respiratorios* (H^+_R) y el *Delta de Hidrogeniones Respiratorios* (ΔH^+_R). El conocimiento de estas variables permite el cálculo del componente metabólico en el modelo descrito de tres variables.

Se establecen como valores de normalidad, de acuerdo a los resultados encontrados: ΔH^+_T -5 – 1, ΔH^+_R -5 – 2 y ΔH^+_M -2 – 1, siendo en este último caso 0 el valor promedio. Los intervalos definen entonces las condiciones de exceso o déficit de hidrogeniones en términos de concentración, dada la imposibilidad para determinar clínicamente actividad de hidrogeniones. Los rangos reportados de normalidad tienen correlación con la regulación de la concentración de hidrogeniones publicada en la literatura en intervalo desde 37 a 42 nmol/L.

Teniendo en cuenta la relativa facilidad para la explicación de los trastornos ácido-base respiratorios, dada la exclusiva dependencia de una variable, pCO_2 ; la utilidad predominante del modelo de Delta de hidrogeniones se presenta en la detección y cuantificación de trastornos metabólicos. La variable *Diferencia de Iones Fuertes* (DIF), se puede determinar en su forma aparente, mediante la medición de electrolitos y lactato séricos, en la actualidad rutinaria en los analizadores de gases sanguíneos. El hallazgo de exceso de hidrogeniones metabólicos y un DIF reducido (<40 mEq/L) permite la clasificación de un trastorno como *acidemia metabólica por DIF*; y, el caso opuesto de déficit de hidrogeniones con DIF elevada constituye un caso de *alcalemia metabólica por DIF*. Los ácidos débiles no volátiles (A_{TOT}), representados cuantitativamente por fosfatos y albúmina, de forma predominante, pueden ser determinados por diferentes técnicas de laboratorio, pero disponer de los mismos se escapa con frecuencia en el escenario clínico convencional, así que la presencia de déficit o exceso de hidrogeniones metabólicos en presencia de DIF normal, permite clasificar el trastorno como alcalemia o acidemia por A_{TOT} . Debe anotarse que la existencia de acidemia por A_{TOT} es prácticamente inexistente en la clínica.

Cuando se realizó la descripción de las variables DIF , A_{TOT} y pCO_2 , como variables independientes, debe aclararse que tal independencia es matemática. En consecuencia trastornos crónicos, conducen a respuesta adaptativas en otra variable, situación que con frecuencia se presenta en las variables metabólicas. La presencia de hipoalbuminemia severa ($<2,5$ g/dL) condiciona un descenso progresivo de DIF hasta valores que oscilan entre 30 y 32 mEq/L. Esta situación puede reflejarse en el modelo de hidrogeniones metabólicos como normalidad con valores en los rangos anotados. Debe prestarse especial atención cuando ΔH^+_M es normal y DIF es bajo, lo cual no permite descartar la ausencia de alteración ácido-base metabólica sino compensación del sistema biológico entre los determinantes independientes del balance metabólico. La utilización descrita del modelo no excluye la determinación periódica de proteínas plasmáticas, totales y diferenciales y de fosfato en el paciente críticamente enfermo.

7. CONCLUSIÓN

El concepto de Delta de hidrogeniones permite describir cuantitativamente el balance ácido-base en términos de sus componentes metabólico y respiratorio. La desviación de la normalidad detecta estados de alcalemia o acidemia y facilita su seguimiento teniendo en cuenta la normalización de las variables a 0.

Se propone la utilización del modelo en el escenario clínico y debe además someterse a evaluación la capacidad de predicción de desenlaces clínicos: mortalidad, estancia hospitalaria, incidencia de lesión renal aguda y requerimiento de terapia de reemplazo renal, entre otros.

BIBLIOGRAFIA

BALL, J. Prognostic factors in intensive care. *European Journal of Internal Medicine*. 2001. v. 12, p. 334–343.

BLOOMFIELD, Molly. *Chemestry and the living organism*. 6th edition. Chapter 7 Water, solutions and colloids. New York. 1996. p 211 – 222.

BRUNKHORST, frank. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *New England journal of medicine*. 2008. v. 358, p. 125 – 139.

CONSTABLE, Peter. Clinical Assessment of Acid-Base Status: Comparison of the Henderson-Hasselbalch and Strong Ion Approaches. *Veterinary Clinical Pathology*. 2000. v. 29, No. 4, p. 115-128.

COREY, Howard. Stewart and beyond: New models of acid-base balance. *Kidney International*. 2003. v. 64, p. 777–787.

DERSEN, R. Quantitative acid–base physiology using the Stewart model. Does it improve our understanding of what is really wrong? *European Journal of Internal Medicine*, 2006. v. 17, p. 330-333.

DURWARD, Andrew. Understanding acid–base balance. *Current Paediatrics*, 2003. v. 13, p. 513-519.

FENCL, Vladimir. Diagnosis of Metabolic Acid–Base Disturbances in Critically Ill Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000. v. 162, p. 2246-2251.

GOMEZ, Alonso. Homeostasis del Hidrógeno: Una aproximación basada en la teoría de Stewart. Bogotá. 2004.

GROCCOT, Michael. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults. Anesthesia and analgesia. 2005. v. 100, p 1093 -1106.

HERD, Anthony. An approach to complex acid-base problems. Canadian Family Physician. 2005. v. 5. p. 226-232.

HOOD, Virginia. Protection of acid – base balance by pH regulation of acid production. New England journal of medicine. 1998. v. 339, p 819 – 826.

HUBBLE, Sheena. Acid–base and blood gas analysis. Anaesthesia and Intensive Care Medicine. 2004. p. 380-383.

KAPLAN, lewis. Comparison of acid base models for prediction of hospital mortality following trauma. Shock. 2008. en impresión.

KAPLAN, Lewis. Clinical review: Acid–base abnormalities in the intensive care unit. Critical care. 2005. v. 9, No. 2, p. 198-203.

KELLUM, John. Strong Ion Gap: A Methodology for Exploring Unexplained Anions. Journal of Critical Care. 1995. v. 10, No. 2, p. 51-55.

KELLUM, Jhon. Determinants of blood pH in health and disease. Critical Care. 2000. v. 4, No. 1, p. 6-14.

KELLUM, John. Clinical review: Reunification of acid–base physiology. En: Critical Care. 2005. v. 9, No. 5, p. 500-507.

LAFHEY, John. Hypocapnia. The New England Journal of Medicine. 2002. v. 347, No. 1, p. 43-53.

MARTIN, Mathew. Diagnosis of Acid-Base Derangements and Mortality Prediction in the Trauma Intensive Care Unit: The Physiochemical Approach. The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care. 2005. v. 58, No. 2, p. 238-243.

MILLER, Ronald. Terapia transfusional. En: Miller Anestesia, 6 edición. Madrid. 2005, p. 1799 – 1830.

MOE, Orson. Clinical acid–base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & metabolism. 2003. v. 17, No. 4, p. 559-574.

MORGAN, Tomas. Clinical review: The meaning of acid–base abnormalities in the intensive care unit–effects of fluid administration. Critical Care. 2005. v. 9, No. 2, p. 204-211.

PREUSS, Harry G. Evaluation and Treatment of Metabolic Acid-Base Perturbations. Topics in Emergency Medicine. 2001. v. 23, No. 4, p. 14-26.

ROCKTAESCHEL, Jens, et al. Acid–base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart–Figge methodology. Critical care. 2003. v. 7, No. 4, p. 60-66.

SIGGAARD-ANDERSEN, O. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. Acta Anaesthesiol Scand. 1995. v. 39, Suppl. 106, p. 123-128.

SIRKER, A. Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. Anaesthesia. 2002. v. 57, p. 348-356.

STORY, David. New aspects of acid–base balance in intensive care. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2004. v. 17, p. 119–123.

STORY, David. Acid-base balance revisited: Stewart and strong ions. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2005. v. 24, No. 1, p. 9-16.

The SAFE Study Investigators. A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *New England journal of medicine*. 2004. v. 350, p. 2247 - 2256.

The SAFE Study Investigators. Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *New England journal of medicine*. 2007. v. 357, p. 874-84.

WILKES, Peter. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *Journal of Applied Physiology*. 1998. v. 84, No. 5, p. 1740-1748.

WOOTEN, Wrenn. Science review: Quantitative acid–base physiology using the Stewart model. *Critical Care*. 2004. v. 8, No. 6, p. 448-452.

ZEHTABCHI, Shahriar. Utility of Stewart's strong ion difference as a predictor of major injury after trauma in the ED. *American Journal of Emergency Medicine*. 2007. v. 25, p. 938–941.